

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
10. Juli 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/055490 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/517**,  
C07D 239/84

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/13530**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. November 2002 (29.11.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
101 63 992.9 24. Dezember 2001 (24.12.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GERICKE, Rolf**  
[DE/DE]; Mozartstrasse 19, 64342 Seeheim-Jugen-  
heim (DE). **BEIER, Norbert** [DE/DE]; Maximil-  
ian-Kolbe-Strasse 11, 64354 Reinheim (DE). **WILM,**  
**Claudia** [DE/DE]; Dahlienweg 24, 64291 Darmstadt  
(DE).

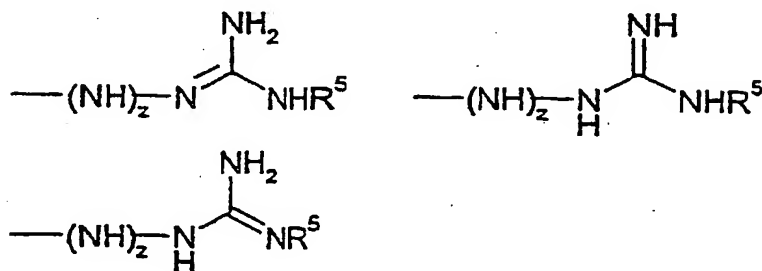
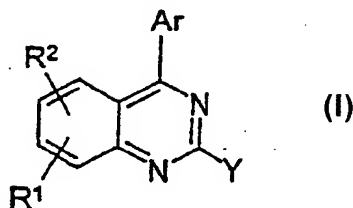
(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE):

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**  
**AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,**  
**CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,**  
**GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,**  
**KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,**  
**MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **4-ARYLQUINAZOLINES AND USE THEREOF AS NHE-3 INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **4-ARYL-CHINAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS NHE-3 INHIBITOREN**



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), where Ar = phenyl or naphthyl substituted by X and additionally substituted by R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, Y = (A), (B) or (C), X = H, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> or a saturated 5-7 membered ring with two N atoms, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> independently = H, A, OA, Hal, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO<sub>2</sub>-A, SO<sub>2</sub>-Ph, CN, OCF<sub>3</sub>, CO-A, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>A, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NHA, CO-NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> or unsubstituted or mono- or poly-substituted phenyl with A, OA, Hal or CF<sub>3</sub>, the salts, solvates and use thereof as NHE-3 inhibitors.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin Ar durch X substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das zusätzlich durch R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> substituiert ist, Y oder X H, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder einen gesättigten 5-7 gliedrigen Ring mit zwei N-Atomen, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>,

R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO<sub>2</sub>-A, SO<sub>2</sub>-Ph, CN, OCF<sub>3</sub>, CO-A, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>A, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NHA, CO-NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl, sowie deren Salze und Solvate und deren Verwendung als NHE-3-Inhibitoren.

WO 03/055490 A1



SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**Veröffentlicht:**

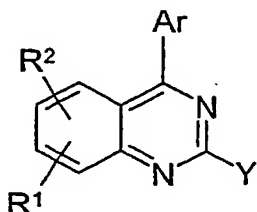
— mit internationalem Recherchenbericht

- (84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## 4-ARYL-CHINAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS NHE-3 INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

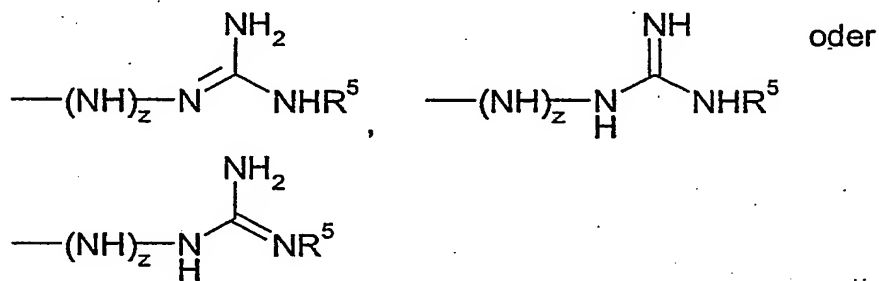


10 worin

Ar durch X substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das zusätzlich durch R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> substituiert ist,

15

Y



20

X H, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder einen gesättigten 5-7 gliedrigen Ring mit zwei N-Atomen,

25

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO<sub>2</sub>-A, SO<sub>2</sub>-Ph, CN, OCF<sub>3</sub>, CO-A, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>A, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NHA, CO-NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,

30

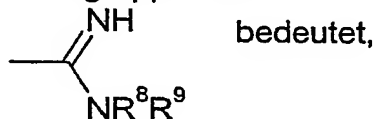
A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

35

Hal F, Cl, Br oder I

$R^5$  H, A, OH, NO<sub>2</sub>, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal, CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl, eine Aminoschutzgruppe oder

5



10

$R^6, R^7$  jeweils unabhängig voneinander H, A, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl, Benzyl, eine Aminoschutzgruppe oder  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,

$R^8, R^9$  jeweils unabhängig voneinander H oder A,

15

$R^{10}, R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander H, A, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl, Benzyl- oder eine Aminoschutzgruppe,

20

z 0 oder 1

und

n 2, 3 oder 4

bedeutet,

25

sowie deren Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate,

mit der Maßgabe, daß Verbindungen, worin X die Bedeutung H und gleichzeitig z die Bedeutung 0 aufweist, ausgenommen sind.

30

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I und deren Salze und Solvate als NHE-3-Inhibitoren.

Andere Inhibitoren des Natrium/Protonen-Austauschers Subtyp 3 sind z.B. in der EP 0 825 178 beschrieben.

35

Die durch die Maßgabe ausgenommenen Verbindungen sind bereits in DE 10043667 beschrieben.

Chinazolinyl-guanidinderivate sind beschrieben von V.I.Shvedov et al. in Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 1980, 14, 532-538 oder in Khim. Farm. Zh. 1980, 14, 38-43, sowie von S.C.Bell et al. in J. Med. Pharm. Chem. 1962, 5, 63-69.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit den Natrium/Protonen-Austauscher Subtyp 3 inhibieren und gleichzeitig durch ihre erhöhte Wasserlöslichkeit eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen.

15

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

20

Es ist bekannt, daß der  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauscher eine Familie mit mindestens 6 unterschiedlichen Isoformen darstellt (NHE-1 bis NHE-6), die bereits alle kloniert sind. Während der Subtyp NHE-1 ubiquitär im ganzen Körper in allen Geweben verteilt ist, werden die übrigen NHE-Subtypen selektiv in spezifischen Organen wie in der Niere oder in der Lumenwand und Kontraluminalwand des Dünndarms exprimiert. Diese Verteilung spiegelt die spezifischen Funktionen wider, denen die verschiedenen Isoformen dienen, nämlich einerseits die Regulation des intrazellulären pH-Werts und des Zellvolumens durch den Subtyp NHE-1 und andererseits die  $\text{Na}^+$ -Aufnahme und -Wiederaufnahme in Darm und Niere durch die Isoformen NHE-2 bzw. NHE-3. Die Isoform NHE-4 wurde hauptsächlich im Magen gefunden. Die Expression von NHE-5 beschränkt sich auf Gehirn und Neuronengewebe. NHE-6 stellt diejenige Isoform dar, die den Natriumprotonenaustauscher in den Mitochondrien bildet.

25

30

Die Isoform NHE-3 wird insbesondere in der Apicalmembran der proximalen Nierentubuli exprimiert; ein NHE-3-Hemmstoff übt daher u.a. eine Nierenschutzwirkung aus.

35

Die therapeutische Verwendung eines selektiven Hemmstoffs für NHE-3-Isoformen ist vielseitig. NHE-3-Hemmstoffe hemmen oder verringern Gewebeschäden und Zellnekrosen nach pathophysiologischen hypoxischen und ischämischen Ereignissen, die zu einer Aktivierung der NHE-Aktivität führen, wie dies während Nierenischämie oder während der Entfernung, des Transports und der Reperfusion einer Niere bei der Nierenverpflanzung der Fall ist.

Die Verbindungen der Formel I wirken zytoprotektiv, indem sie die überschüssige Aufnahme von Natrium und Wasser in die Zellen von mit Sauerstoff unterversorgten Organen verhindern.

Die Verbindungen der Formel I wirken blutdrucksenkend und eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe zur Behandlung der Hypertonie. Weiterhin eignen sie sich als Diuretika.

Die Verbindungen der Formel I wirken alleine oder in Verbindung mit NHE-Inhibitoren anderer Subtypspezifität antiischämisch und können verwendet werden bei Thrombosen, Atherosklerose, Gefäßspasmen, zum Schutz von Organen, z.B. Niere und Leber, vor und während Operationen, sowie bei chronischem oder akutem Nierenversagen.

Weiterhin können sie verwendet werden zur Behandlung von Schlaganfall, des Hirnödems, Ischämien des Nervensystems, verschiedenen Formen des Schocks, z.B. des allergischen, kardiologischen, hypovolämischen oder bakteriellen Schocks, sowie zur Verbesserung des Atemantriebs bei beispielsweise folgenden Zuständen: zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie und anderen Atemstörungen.

Durch die Kombination mit einem Carboanhydrase-Hemmer kann die Atmungstätigkeit weiter verbessert werden.

Die Verbindungen der Formel I wirken inhibierend auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und können daher zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.

Die Verbindungen der Formel I können verwendet werden gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Disfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie.

Ferner eignen sie sich als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, der Atherosklerose, des Diabetes und proliferativer Erkrankungen.

5 Da die Verbindungen der Formel I auch den Spiegel der Serumlipoproteine vorteilhaft beeinflussen, können sie zur Behandlung eines erhöhten Blutfettspiegels alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzu-

15 ständen.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei

20 chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

25 Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akuten oder chronischen Nierenerkrankungen.

35

Methoden zur Identifizierung von Substanzen, die den Natrium/Protonen-Austauscher Substyp 3 inhibieren, sind z.B. in US 5,871,919 beschrieben.

5 Die Verbindungen der Formel I sind zudem zur Behandlung von bakteriellen und parasitären Krankheiten geeignet.

Für alle Reste in den Verbindungen der Formel I, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

10 Unter Hydraten und Solvaten versteht man z.B. die Hemi-, Mono- oder Dihydrate, unter Solvaten z.B. Alkoholadditionsverbindungen wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

15 In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-  
20 1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy.

25 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, insbesondere F, Cl oder Br.

Vor- und nachstehend bedeutet Ph einen unsubstituierten Phenylrest, sofern nichts anderes angegeben wurde.

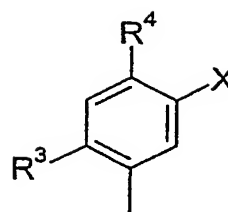
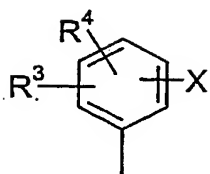
30 Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl, das durch X und z.B. A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder CF<sub>3</sub> monosubstituiert ist. Besonders bevorzugt bedeutet Ar einen der folgenden Reste:

35

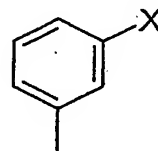
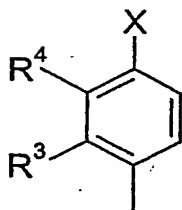


- 7 -

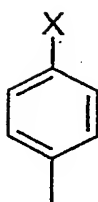
5



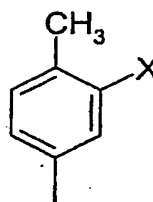
10



15



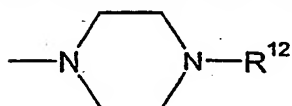
oder



worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

$X$  bedeutet vorzugsweise  $NR^6R^7$ , einen 5 bis 7 gliedrigen Ring mit 2 N-Atomen oder den folgenden Rest :

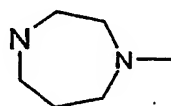
20



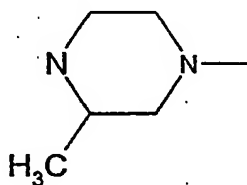
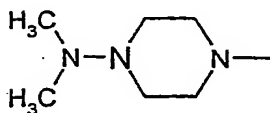
worin  $R^{12}$  H, A, Ph, Benzyl oder eine Aminoschutzgruppe wie z.B. BOC oder CBO und insbesondere H, A oder Phenyl bedeutet.

25

Insbesondere bedeutet  $X$  H,  $NA_2$  oder einen Rest aus der folgenden Gruppe:

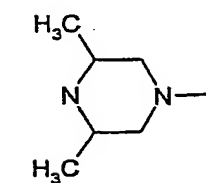
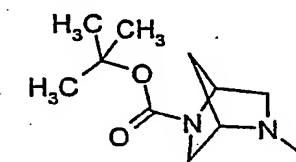
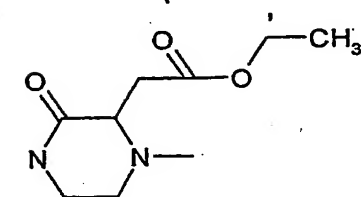
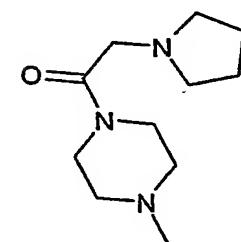
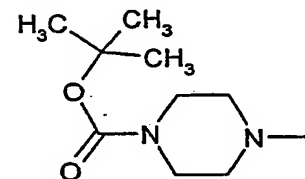
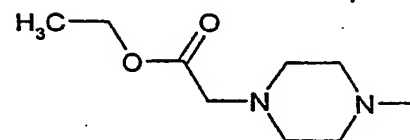
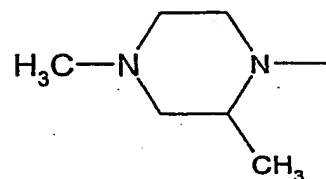
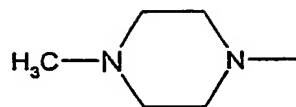
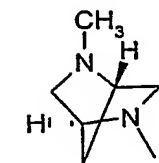
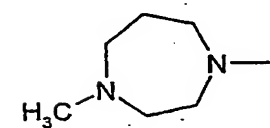
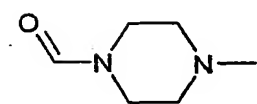
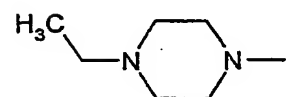
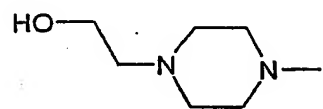
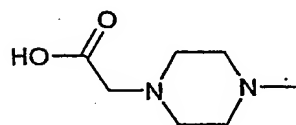
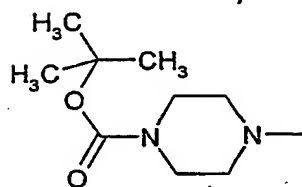
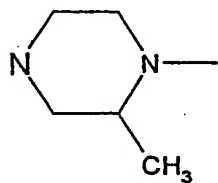


30

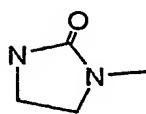


35

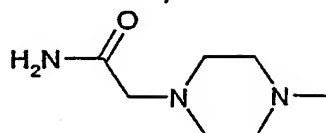
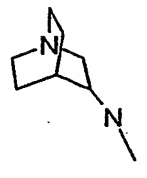
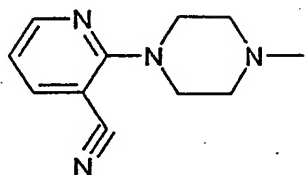
- 8 -



- 9 -



5



10

$R^5$  bedeutet vorzugsweise H, A, OH,  $NO_2$  oder eine Aminoschutzgruppe, insbesondere H, A, OH oder  $NO_2$ .

15

$R^6$  und  $R^7$  bedeuten bevorzugt gleichzeitig H, unabhängig voneinander H, A, Benzyl oder  $-(CH_2)_nNA_2$ .

20

$R^8$  und  $R^9$  bedeuten bevorzugt H oder Methyl, insbesondere H.

$R^{10}$  und  $R^{11}$  bedeuten bevorzugt H, A, Benzyl oder Phenyl, insbesondere H, Methyl oder Benzyl.

z bedeutet bevorzugt 0. n bedeutet bevorzugt 2.

25

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Bei-

35

5      nyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxo", synonym mit Z), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzyloxycarbonyl oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise  
10      Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxo"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

15      Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat sowie deren Verwendung.

20      Weiterhin bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, worin mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

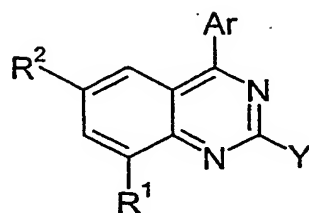
25      Hal, A, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA,  $\text{NA}_2$ ,  $\text{NH-CO-A}$ ,  $\text{NH-CO-Ph}$ , SA,  $\text{SO-A}$ ,  $\text{SO}_2\text{-A}$ ,  $\text{SO}_2\text{-Ph}$ , CN,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CO-A}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{A}$ ,  $\text{CO-NH}_2$ ,  $\text{CO-NHA}$ ,  $\text{CO-NA}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHA}$ ,  $\text{SO}_2\text{NA}_2$  oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal,  $\text{CF}_3$  substituiertes Phenyl.

30      Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen besonders bevorzugt, deren Rest  $R^1$  Cl, insbesondere in der Position 6, bedeutet und solche Verbindungen, deren Rest  $R^3$  Methyl, insbesondere in der Position 4', bedeutet.

35      Verbindungen der Formel I, deren Rest  $R^3$  Methyl, insbesondere in der Position 4', bedeutet weisen eine besonders ausgeprägte Selektivität der Bindung an den NHE-3-Rezeptor auf.

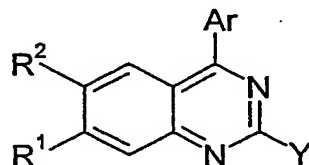
Weiterhin sind die Verbindungen der Formeln IA, IB, IC bevorzugt:

5



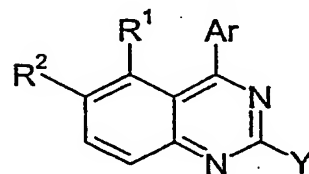
IA

10



IB

15



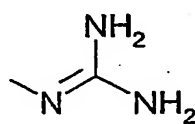
IC

worin  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar und Y die in oben angegebenen Bedeutungen aufweisen. Insbesondere bedeutet  $R^1$  in den Formeln IA, IB und IC H, während  $R^2$  Hal und insbesondere Cl bedeutet.

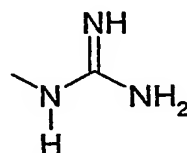
20

Vorzugsweise nimmt Y eine der folgenden Bedeutungen an:

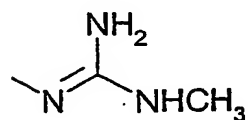
25



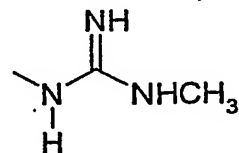
oder



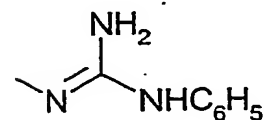
30



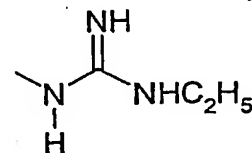
oder



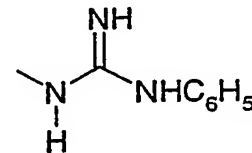
35



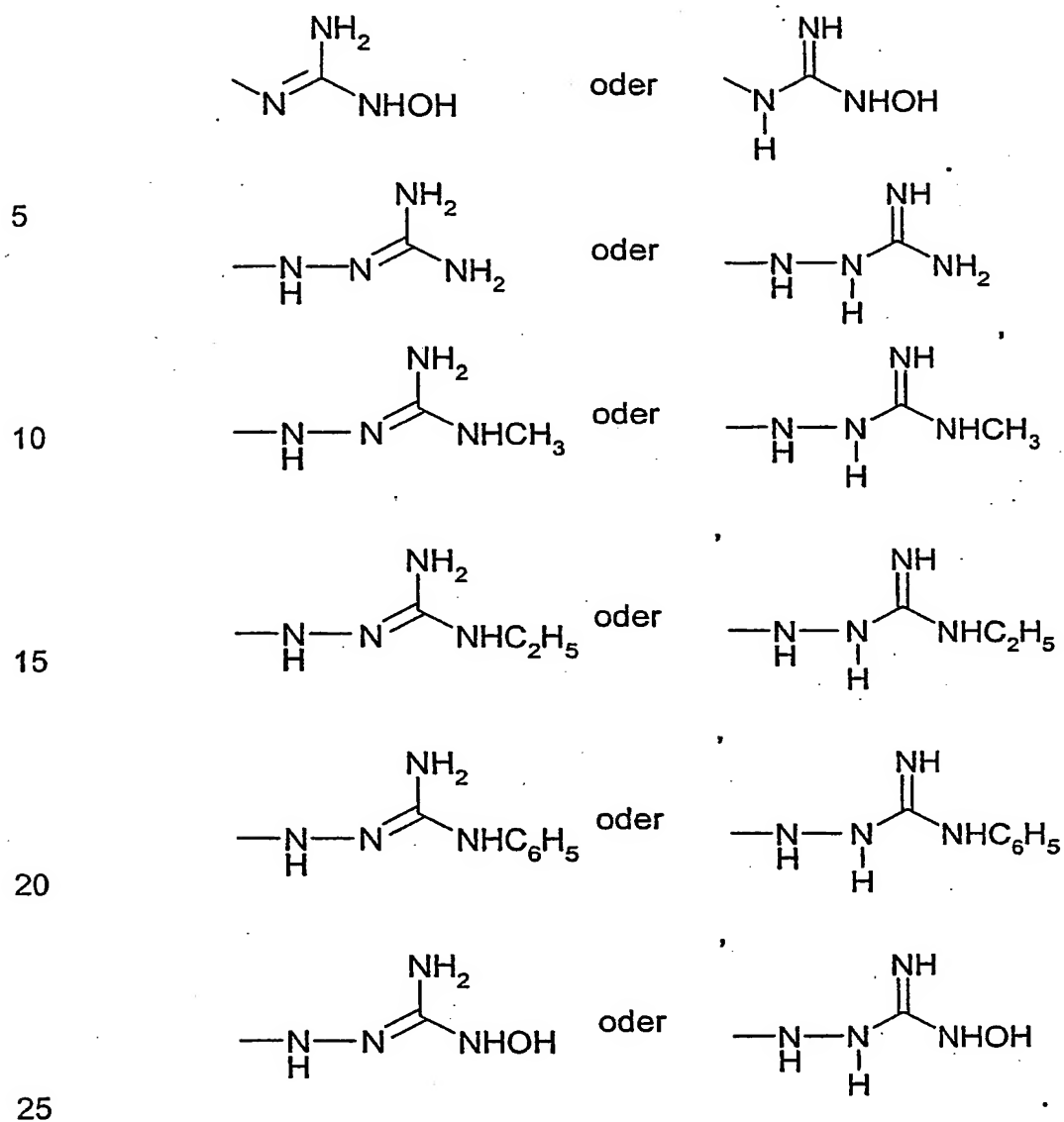
oder



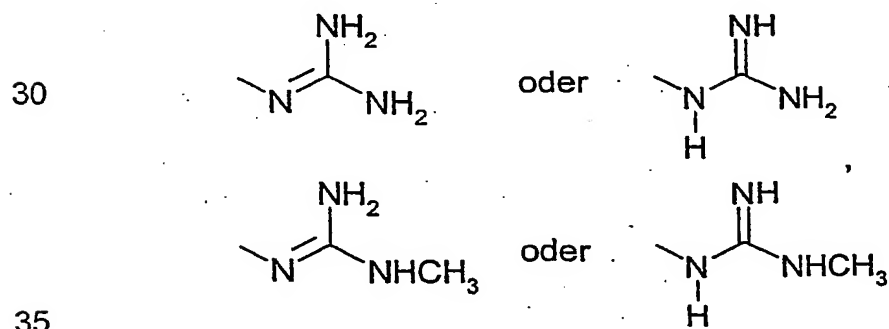
oder



- 12 -

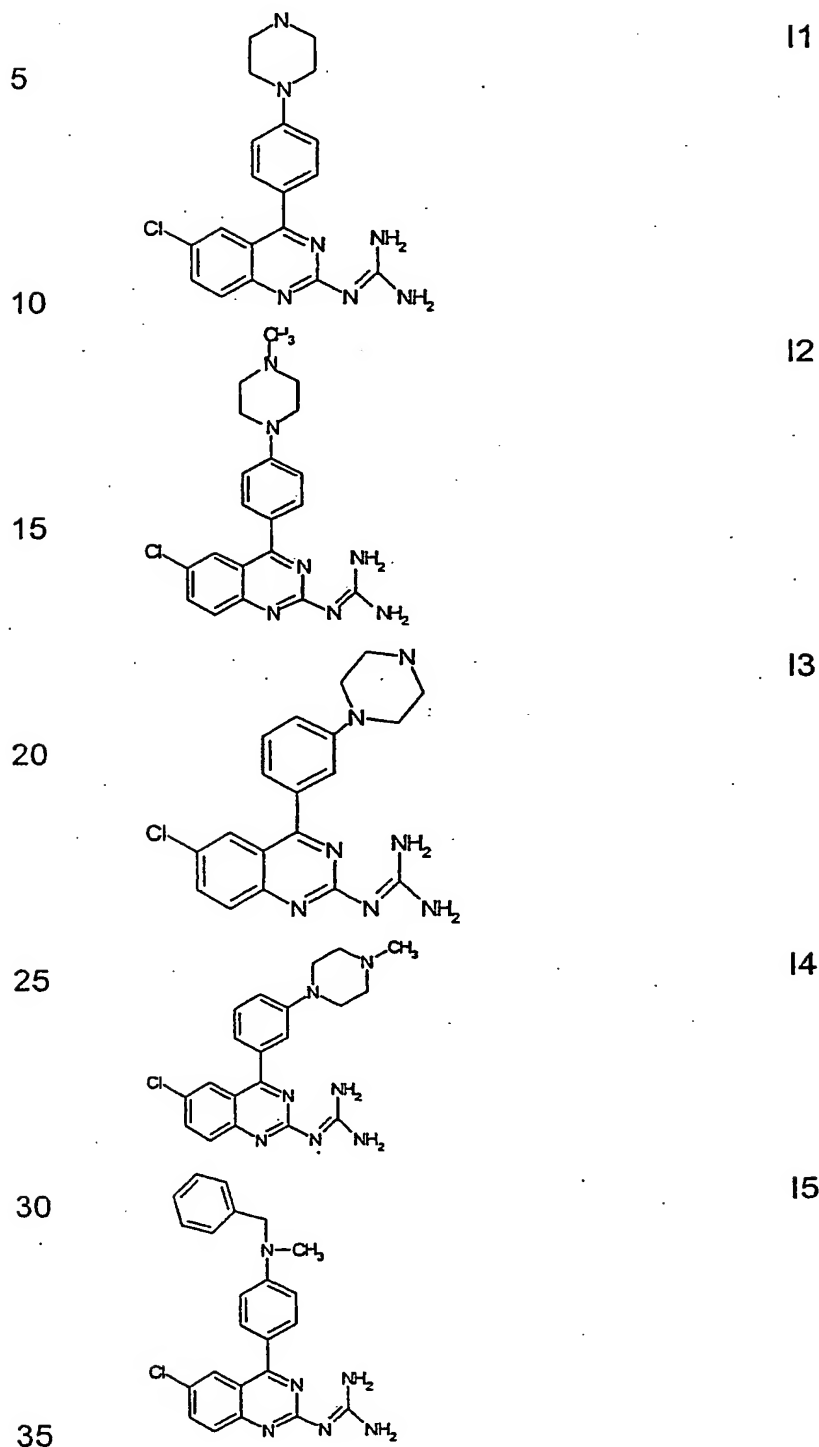


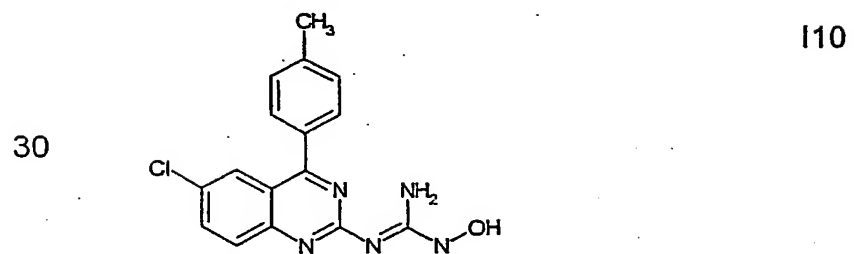
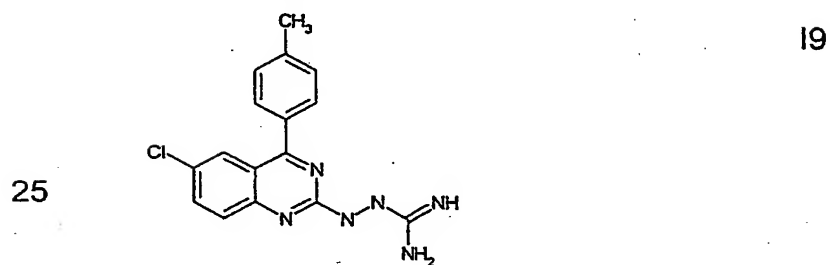
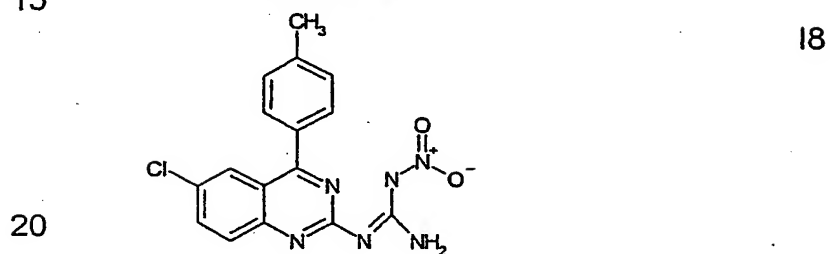
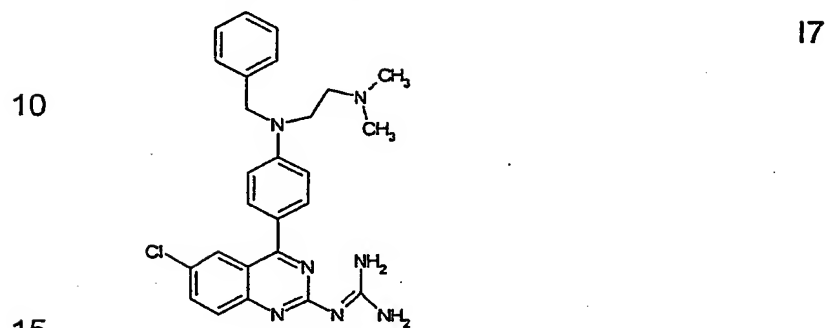
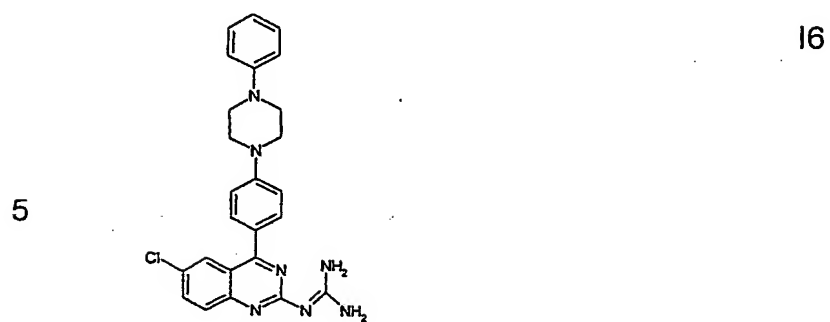
Insbesondere bevorzugt weist Y eine der folgenden Bedeutungen auf:



- 13 -

Weiterhin sind folgende Verbindungen I1 bis I10 sowie deren Salze und Solvate besonders bevorzugt:





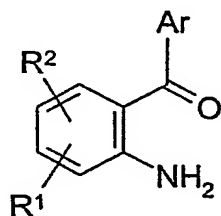
35 Die Hydrochloride und p-Toluolsulfonate der Verbindungen der Formeln I1 bis I10 sind ganz besonders bevorzugt.



Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I werden vorzugsweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formel II



II

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Ar die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten 1-Cyanguanidin der Formel NC-Y umsetzt, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist und z 0 bedeutet.

Die Umsetzung kann in einem vorzugsweise inerten Lösungsmittel erfolgen.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrol-ether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlo-rethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlor-methan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-

5 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-  
glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide  
wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Di-  
methylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethyl-  
sulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure  
oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Es-  
ter wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10 Vorzugsweise wird DMF, Wasser oder ein Alkohol verwendet.  
Ganz besonders bevorzugt wird die Reaktion ohne ein Lösungsmittel, d.h.  
in der Schmelze, bei Temperaturen zwischen 100 und 200° C durchge-  
führt.

15 Von Vorteil ist die Anwesenheit eines sauren Katalysators wie  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  
p-Toluolsulfonsäure,  $\text{BF}_3$ , Essigsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure,  $\text{POCl}_3$   
oder Phosphorpentoxid.

Eine bevorzugte Variante besteht darin, daß mindestens einer der Reak-  
tanden bereits als Salz, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt wird.

20 Eine weitere wertvolle Methode zur Herstellung der Verbindungen der  
Formel I besteht darin, daß man anstatt einer Verbindung der Formel  
NC-Y eine Verbindung der Formel III



25

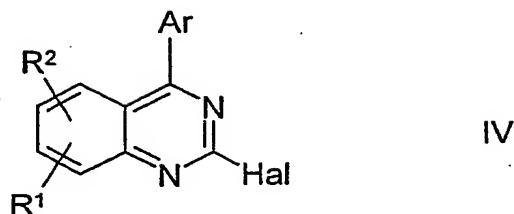
worin

X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -OAryl,

30 Y die oben angegebene Bedeutung aufweist, wobei z 0 bedeutet, Alkyl  
vorzugsweise die oben angegebene Bedeutung von A und Aryl die oben  
angegebene Bedeutung von Ar aufweist,  
mit einer Verbindung der Formel II umsetzt.

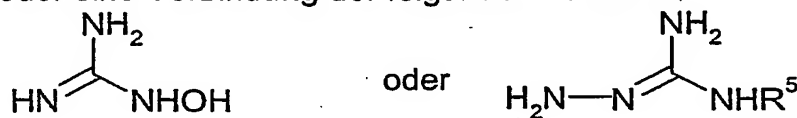
35 Schließlich können die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung von  
Verbindungen der Formel IV

- 17 -



worin Ar, Hal, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben und Hal insbesondere Cl bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel HY hergestellt werden, worin Y die oben angegebene Bedeutung aufweist. Besonders bevorzugt bedeutet HY Guanidin oder eine Verbindung der folgenden Formel:



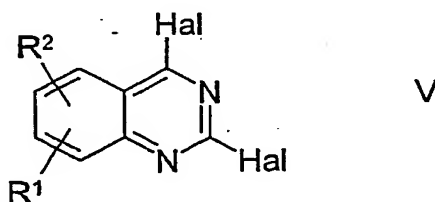
worin R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist.

Bevorzugt wird hierbei in Gegenwart einer starken Base wie Alkalialkoholat oder stark basischen Aminen gearbeitet. Insbesondere finden als Basen bevorzugt Natrium- oder Kaliummethanolat oder -ethanolat, Kalium-tert-Butanolat, DBN, DBU oder DABCO Verwendung.

Als Lösungsmittel für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel HY werden vorzugsweise DMSO, NMP oder DMF verwendet.

Die Verbindungen der Formel IV können nach an sich bekannten Herstellungsmethoden erhalten werden.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der Formel IV durch Umsetzung der Verbindungen der Formel V



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Hal die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

a)

mit Boronsäuren der Formel  $\text{Ar-B(OH)}_2$  in Gegenwart einer Palladiumverbindung wie z.B. Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid im Sinne einer Suzuki-Kupplung. Viele Varianten dieser Reaktion sind in der Literatur bereits bekannt (z.B. S. L. Buchwald und J. M. Fox, *The Strem Chemiker* 200, 18, 1, Okabe et al., *Tetrahedron*, 1995, 51, 1861 bis 1866; Curd et al. *J. Chem. Soc.* 1948, 1759 bis 1766).

oder

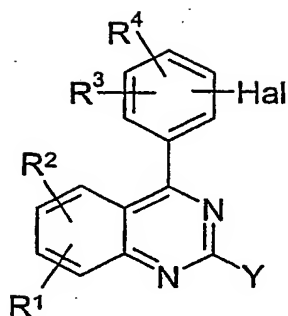
b)

mit Tributylzinnverbindungen der Formel  $\text{Ar-Sn(n-C}_2\text{H}_5)_3$  im Sinne einer Stille-Kupplung (z.B. J. K Stille *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508).

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel V ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

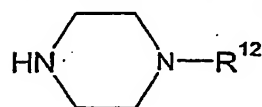
In einigen Fällen kann es sinnvoll sein, die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und andere funktionelle Gruppen erst nach der Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel NC-Y oder den Verbindungen der Formel III, z.B. durch Entfernen einer Schutzgruppe, Etherspaltung oder Hydrierung von Nitrogruppen zu Aminogruppen, zu erzeugen. Entsprechend kann ebenso sinnvoll sein, die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und andere funktionelle Gruppen erst nach der Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit den Verbindungen der Formel HY durch die oben genannten Maßnahmen zu erzeugen.

Die Verbindungen der Formel I, worin X die  $\text{NR}^6\text{R}^7$  oder einen gesättigten 5-7 gliedrigen Ring mit zwei N-Atomen bedeutet, werden vorzugsweise aus den Halogenverbindungen der Formel VI



VI

durch Palladium-katalysierte Amidierung mit den entsprechenden Stickstoffbasen, vorzugsweise  $\text{HNR}^6\text{R}^7$  oder der folgenden Stickstoffbase :



worin  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^{12}$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, synthetisiert.

Reaktion dieser Art sind z. B. von Buchwald und Hartwig beschrieben (R. Stürmer, Ang. Chem. 1999, 111, 3509 bis 3510; L. Buchwald et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9722 bis 9723). Neben einem geeigneten Palladium Katalysator, wie z. B.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  oder  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ist vor allem die Wahl des Liganden von entscheidender Bedeutung für das Gelingen der Reaktion. Als Liganden kommen z. B. in Frage 2-(Di-tert-butylphosphanyl)biphenyl, 2-Dimethylamino-2'-(di-tert-butylphosphanyl)biphenyl,  $\text{FcPtPtBu}_2$  oder 2,2'-Bis(dicyclohexylphosphino)-1,1'-binaphthyl.

Vor der Reaktion sind eventuell vorhandene freie Aminogruppen zum Beispiel durch Aminoschutzgruppen zu schützen.

Die neuen Verbindungen der Formeln II, IV und VI sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Anmeldung.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Sal-

5 ze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere  
10 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate,  
15 können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen NHE-3-Inhibitor der Formel I und/oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

30 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,  
35 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,

5 Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder, oder transdermal in Patches.

Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

10 Als pharmazeutische Zubereitung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffs der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel.

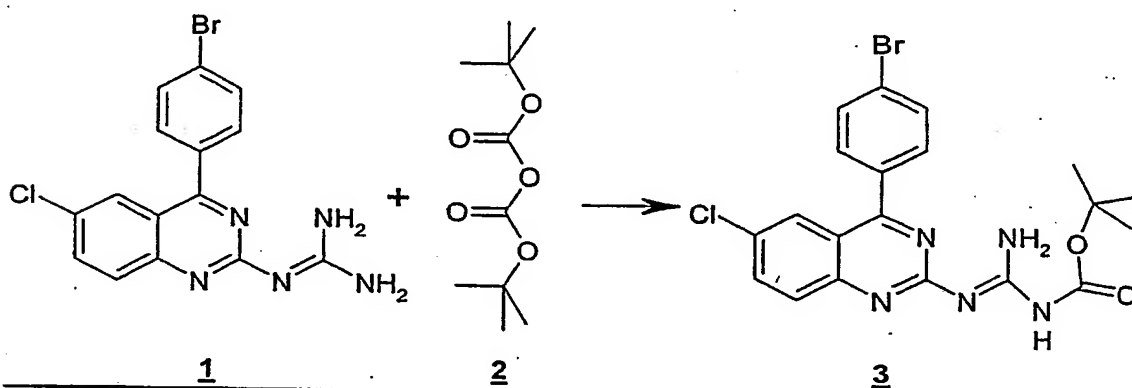
Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der oben  
20 beschriebenen Krankheiten oder Krankheitszuständen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 10 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht.  
25 Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.  
30 Die orale Applikation ist bevorzugt.

35 **Beispiele:**

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. F.p. steht für Schmelzpunkt.

Beispiel 1:

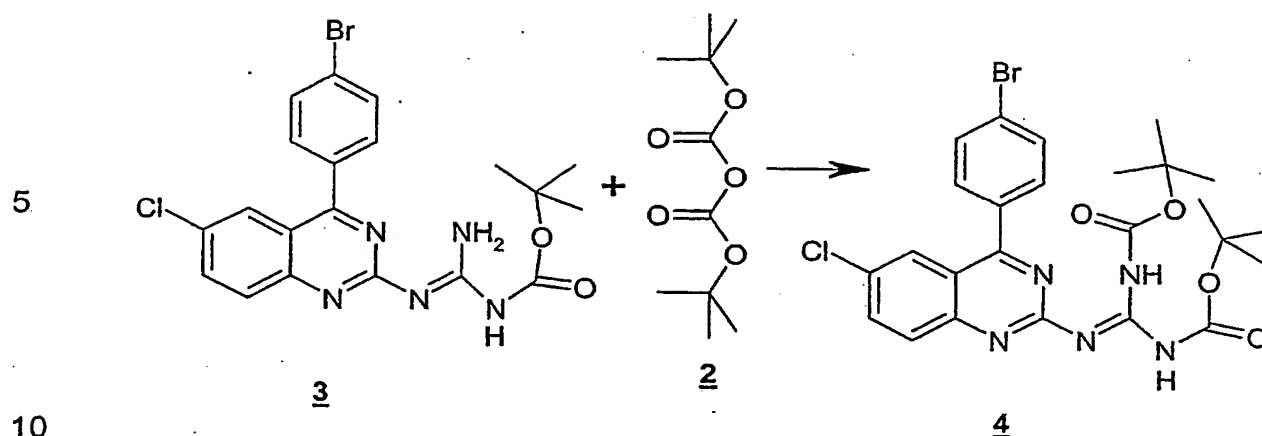


Eine Mischung von 1,00 g der Verbindung **1**, 0,60 g Di-tert-Butyldicarbonat (**2**), 20,0 ml Dimethylformamid und 1,20 g Kaliumcarbonat wird über Nacht bei 60°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und filtriert und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung **3** erhalten wird.

Beispiel 2:



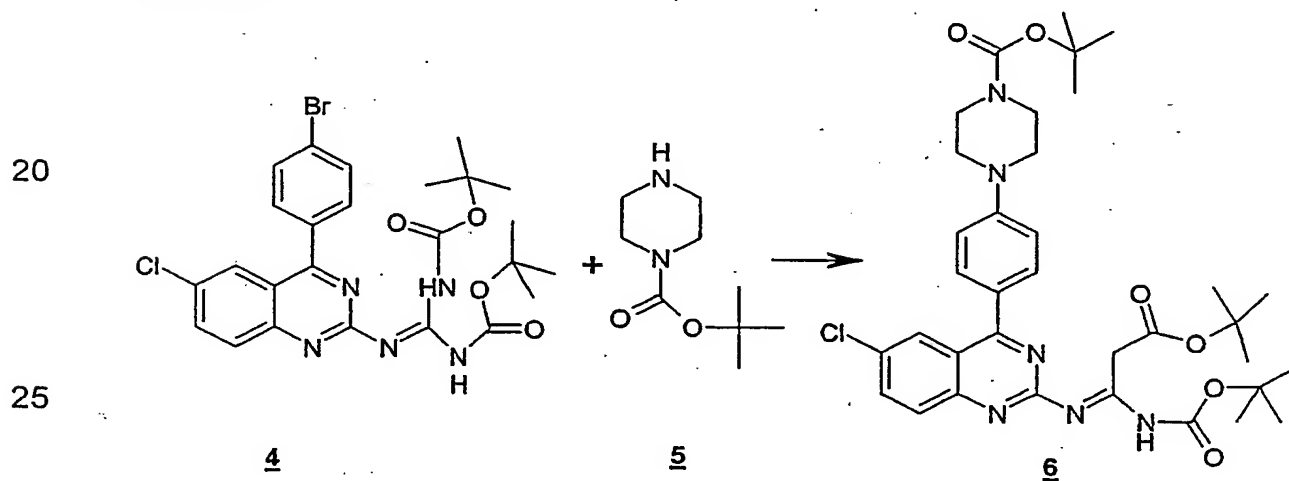
- 23 -



Eine Mischung von 100 mg der Verbindung 3, 600 mg Di-tert-Butyldicarbonat (2) und 5 ml Dichlormethan werden für 4 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung 4 erhalten wird.

15

Beispiel 3:

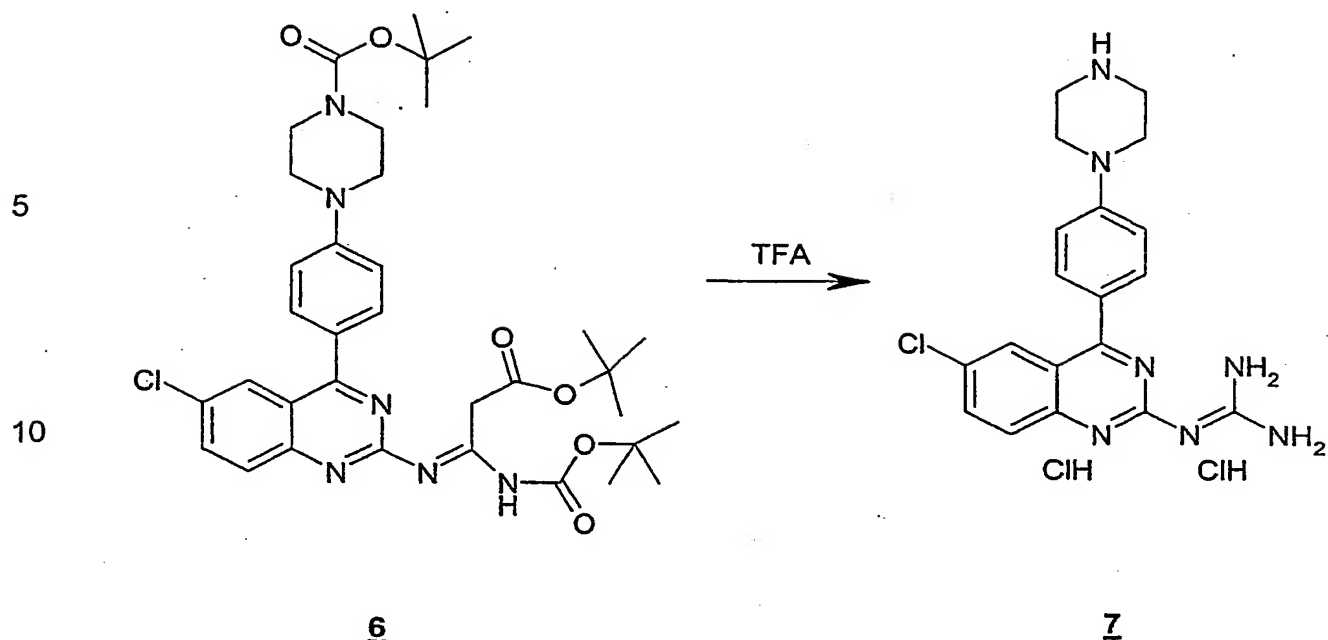


30

Eine Lösung von 60 mg Palladium(II)acetat und 100 mg Tri-tert-Butylphosphin in 5 ml mit Xylol wird unter einer Stickstoffatmosphäre mit 0,242 g der Verbindung 4, 0,16 g tert-Butyl-1-piperazylcarboxylat, und 0,170 g Natrium-tert-butylat versetzt. Die Mischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch die Verbindung 6 erhalten wird.

35

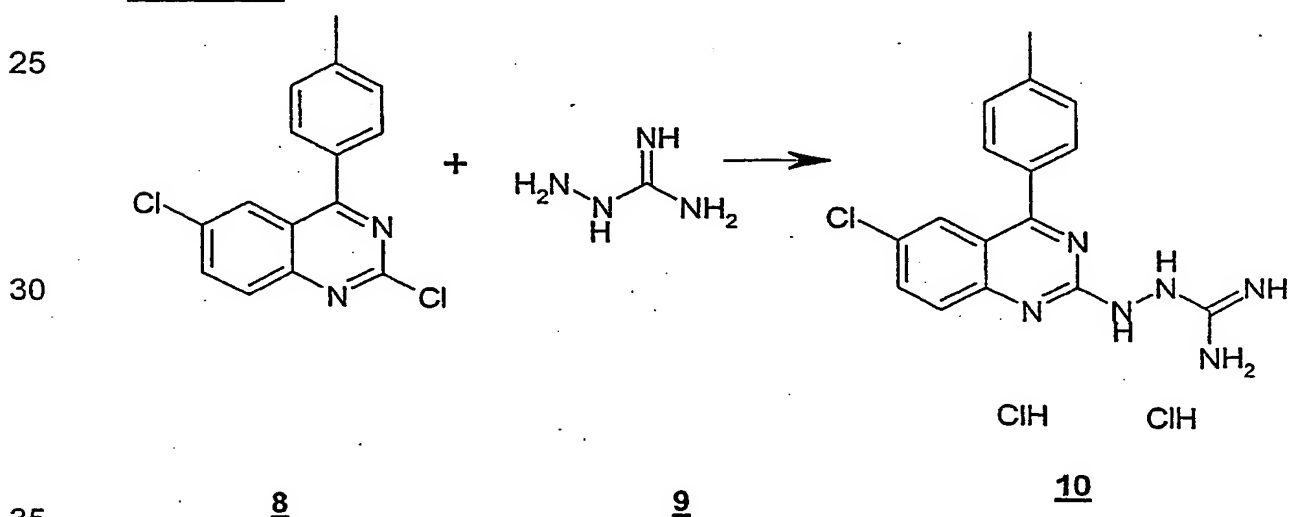
Beispiel 4:



15 1,50 g der Verbindung 6 wird unter Eiskühlung mit 20 mg Trifluoressigsäure versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Alles Flüchtige wird entfernt, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst und bis zur alkalischen Reaktion tropfenweise mit 1N Natriumhydroxidlösung versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, in 20 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von methanolischer Salzsäurelösung gefällt. Durch Filtration und üblicher Aufarbeitung wird Verbindung 7 erhalten (F.p. 245°C).

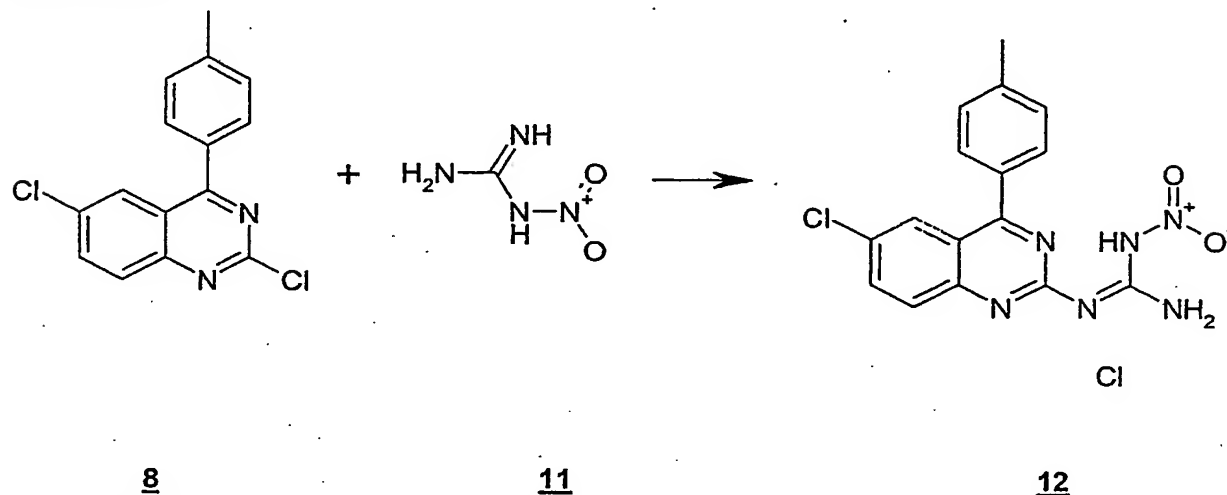
20

#### Beispiel 5:

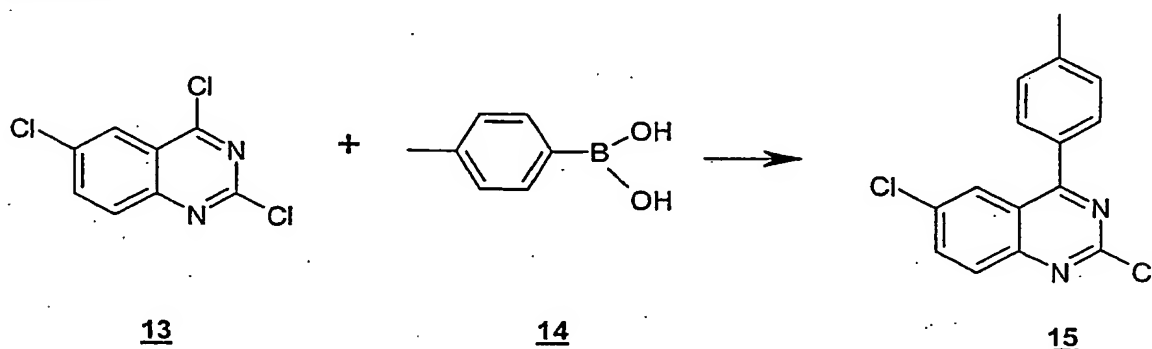


35 Eine Mischung von 0,10 g der Verbindung 8, und 0,152 g der Verbindung

9 in 1,0 ml 1 Methyl-2-pyrrolidon wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert, der Rückstand in einer Mischung von Methanol und Dichlormethan gelöst und mit methanolischer Salzsäurelösung versetzt. Nach Abkühlung und erneuter Filtration und üblicher Aufarbeitung wird die Verbindung 10 erhalten.

Beispiel 6:

Eine Mischung von 0,75 g der Verbindung 8, 0,40 g Nitroguanidin (11) und 0,40 ml DABCO in 5 ml 1 Methyl-2-pyrrolidon wird für 6 Stunden bei 80°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung der Reaktionsmischung wird die Verbindung 12 erhalten.

Beispiel 7:

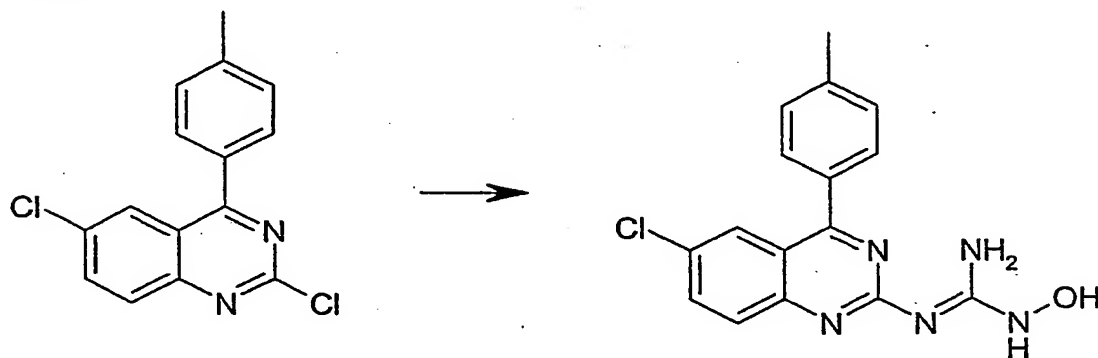
Eine Mischung von 5,00 g der Verbindung 13, 2,91 g Tolyboronsäure (14), 0,30 g Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 1,2 g pulverisiertes Natriumhydroxid in 60 ml Diglyme wird für sechs Stunden bei 130°C ge-

rührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet, wodurch das Verbindung 15 erhalten wird.

Beispiel 8:

5

10



15

816

20

Eine Mischung von 1,45 g der Verbindung 8 und 0,58 g DABCO in 15 ml Dimethylsulfoxid wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2,66 g Hydroxyguanidinsulfat-1-Hydrat versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 1,39 ml Triethylamin rührt man die Reaktionsmischung für zwei Tage bei Raumtemperatur. Durch übliche Aufarbeitung der Mischung wird die Verbindung 16 erhalten (F.p. 193 - 195°C). --

25

Analog zu den oben angegebenen Verfahren wurden unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen die folgenden bevorzugten NHE-3-Inhibitoren als Säureadditionssalze oder freie Basen erhalten:

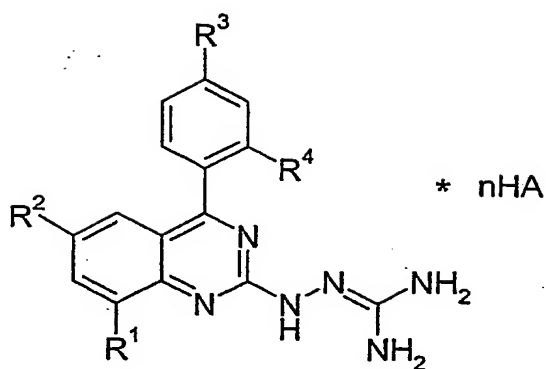
Im Folgenden bedeutet pTsOH p-Toluolsulfonsäure.

30

Beispiele 9 – 44:

35

5



10

15

20

25

30

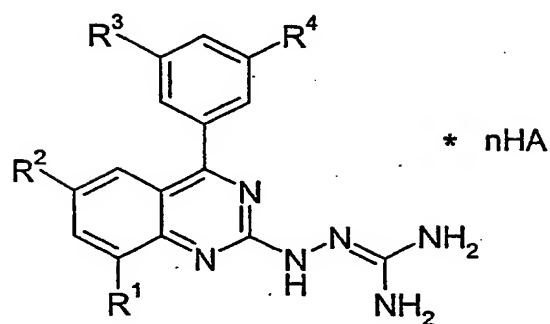
35

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
(9)	H	Cl	H	H	pTsOH	
(10)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl	F.p. 289 – 290°C
(11)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl	
(12)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	
(13)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl	
(14)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH	
(15)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH	
(16)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl	
(17)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH	
(18)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
(19)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
(20)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
(21)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
(22)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
(23)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(24)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(25)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(26)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(27)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(28)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(29)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
(30)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
(31)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
(32)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
(33)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
(34)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	

5	(35)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(36)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(37)	H	Cl	H	OH	HCl
	(38)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(39)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(40)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(41)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(42)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
10	(43)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(44)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 45 – 80:

15



20

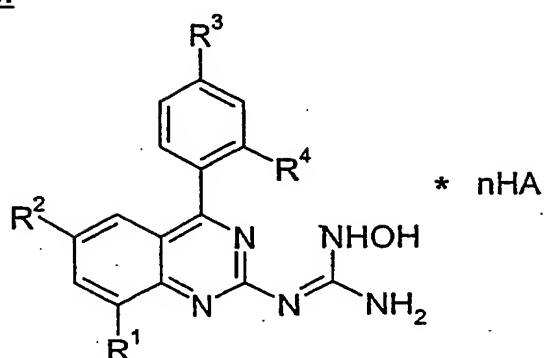
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
25	(45)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(46)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(47)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(48)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(49)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(50)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(51)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(52)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
30	(53)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(54)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(55)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(56)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
35	(57)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(58)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(59)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl

	(60)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(61)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(62)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(63)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
5	(64)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(65)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(66)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(67)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(68)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
10	(69)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(70)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(71)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(72)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(73)	H	Cl	H	OH	HCl
15	(74)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(75)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(76)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(77)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(78)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
20	(79)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(80)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 81 – 116:

25

30



35

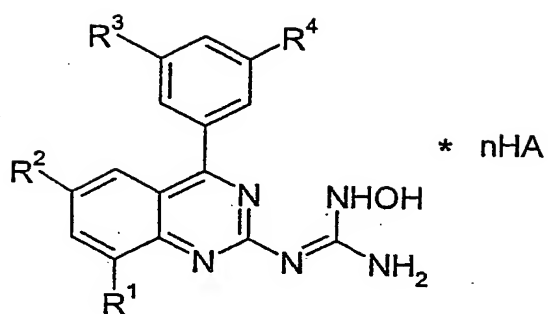
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
(81)	H	Cl	H	H	pTsOH
(82)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
(83)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl

	(84)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(85)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(86)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(87)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
5	(88)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(89)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(90)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(91)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(92)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
10	(93)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(94)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(95)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(96)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(97)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
15	(98)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(99)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(100)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(101)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(102)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
20	(103)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(104)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(105)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(106)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(107)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
25	(108)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(109)	H	Cl	H	OH	HCl
	(110)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(111)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(112)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
30	(113)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(114)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(115)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(116)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

35 Beispiele 117 – 152:

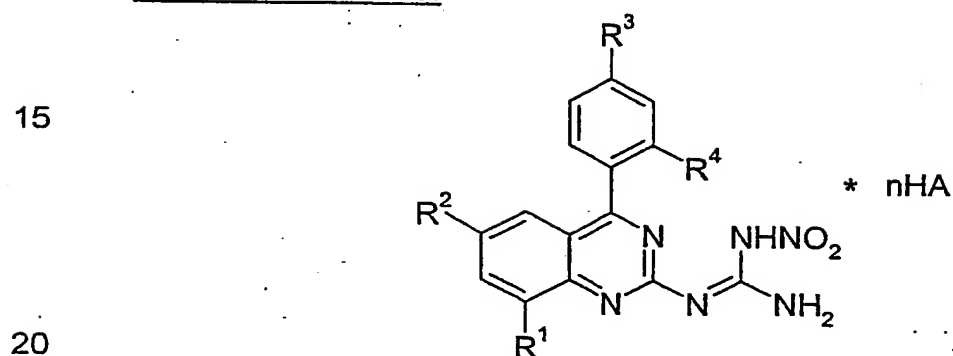


5



		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
10	(117)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(118)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(119)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(120)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(121)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
15	(122)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(123)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(124)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(125)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(126)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
20	(127)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(128)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(129)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(130)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(131)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
25	(132)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(133)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(134)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(135)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(136)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
30	(137)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(138)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(139)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(140)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(141)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
35	(142)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(143)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl

	(144)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(145)	H	Cl	H	OH	HCl
	(146)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(147)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
5	(148)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(149)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(150)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(151)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
10	(152)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 153 – 188:

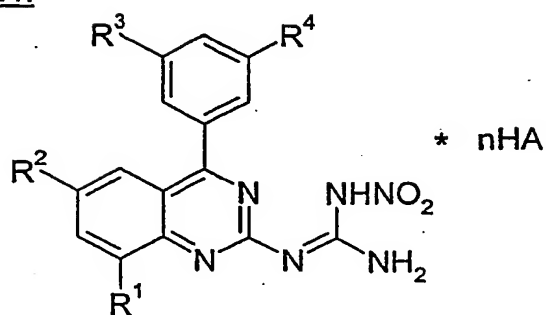
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
	(153)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(154)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	pTsOH
25	(155)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(156)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(157)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(158)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(159)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
30	(160)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(161)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(162)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(163)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(164)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
35	(165)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(166)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl

	(167)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(168)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(169)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(170)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
5	(171)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(172)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(173)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(174)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(175)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
10	(176)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(177)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(178)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(179)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(180)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
15	(181)	H	Cl	H	OH	HCl
	(182)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(183)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(184)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(185)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
20	(186)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(187)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(188)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 189 – 224:

25

30



35

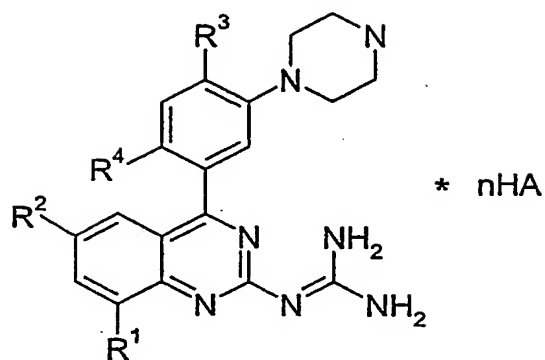
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
(189)	H	Cl	H	H	pTsOH
(190)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
(191)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl

	(192)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(193)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(194)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(195)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
5	(196)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(197)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(198)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(199)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(200)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
10	(201)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(202)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(203)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(204)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(205)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
15	(206)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(207)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(208)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(209)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(210)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
20	(211)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(212)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(213)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(214)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(215)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
25	(216)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(217)	H	Cl	H	OH	HCl
	(218)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(219)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(220)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
30	(221)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(222)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(223)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(224)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

35

Beispiele 225 – 260:

5



10

15

20

25

30

35

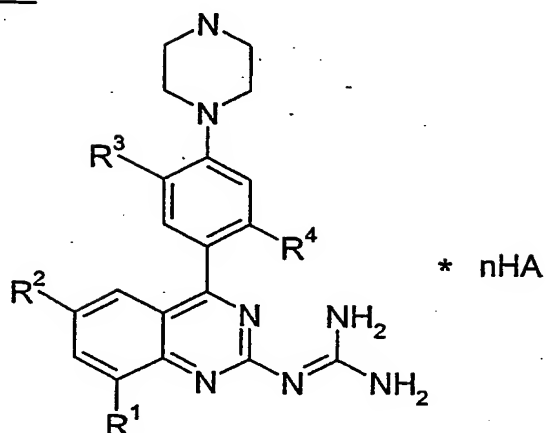
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
	(225)	H	Cl	H	H	3 HCl F.p. 241°C
	(226)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(227)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(228)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(229)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(230)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(231)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(232)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(233)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(234)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(235)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(236)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(237)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(238)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(239)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(240)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(241)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(242)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(243)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(244)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(245)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(246)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(247)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(248)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(249)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(250)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl

5	(251)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(252)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(253)	H	Cl	H	OH	HCl
	(254)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(255)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(256)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(257)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(258)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
10	(259)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(260)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 261 – 296:

15

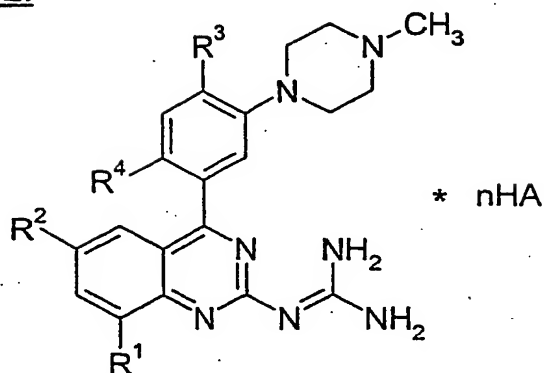
20



		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
25	(261)	H	Cl	H	H	2 pTsOH
	(262)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(263)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(264)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(265)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
30	(266)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(267)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(268)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(269)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(270)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
35	(271)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(272)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl

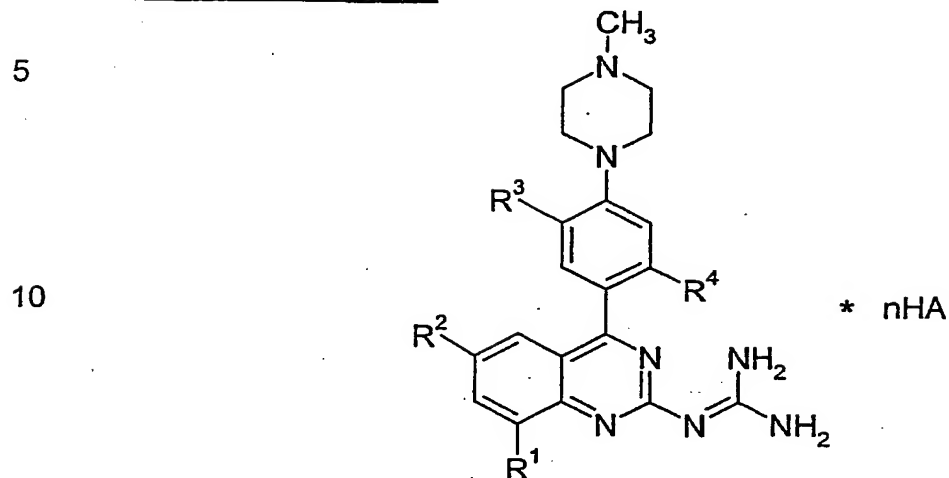
- 37 -

	(273)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(274)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(275)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(276)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
5	(277)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(278)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(279)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(280)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(281)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
10	(282)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(283)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(284)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(285)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(286)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
15	(287)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(288)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(289)	H	Cl	H	OH	HCl
	(290)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(291)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
20	(292)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(293)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(294)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(295)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
25	(296)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 297 – 332:

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
	(297)	H	Cl	H	H	2 HCl
	(298)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(299)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
5	(300)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(301)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(302)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(303)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(304)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
10	(305)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(306)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(307)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(308)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(309)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
15	(310)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(311)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(312)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(313)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(314)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
20	(315)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(316)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(317)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(318)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(319)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
25	(320)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(321)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(322)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(323)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(324)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
30	(325)	H	Cl	H	OH	HCl
	(326)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(327)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(328)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(329)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
35	(330)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(331)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl



(332) H Cl SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> HClBeispiele 333 – 368:

15

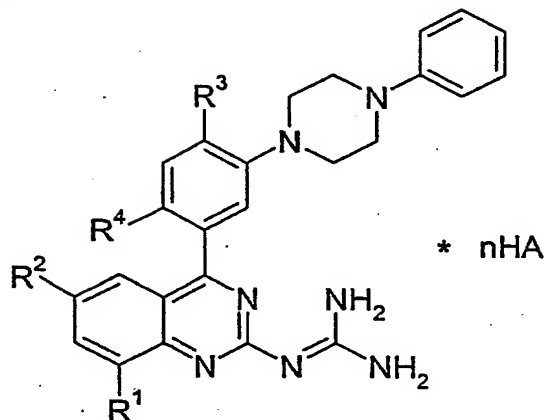
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
	(333) H	Cl	H	H	3 HCl	F.p. >160°C
	(334) H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl	
	(335) H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl	
20	(336) H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	
	(337) H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl	
	(338) H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH	
	(339) H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH	
	(340) H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl	
25	(341) H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH	
	(342) H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(343) H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(344) H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(345) H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
30	(346) H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(347) H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(348) H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(349) H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(350) H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
35	(351) H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(352) H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	

	(353)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(354)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(355)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(356)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
5	(357)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(358)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(359)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(360)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(361)	H	Cl	H	OH	HCl
10	(362)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(363)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(364)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(365)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(366)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
15	(367)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(368)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 369 – 404:

20

25



30

35

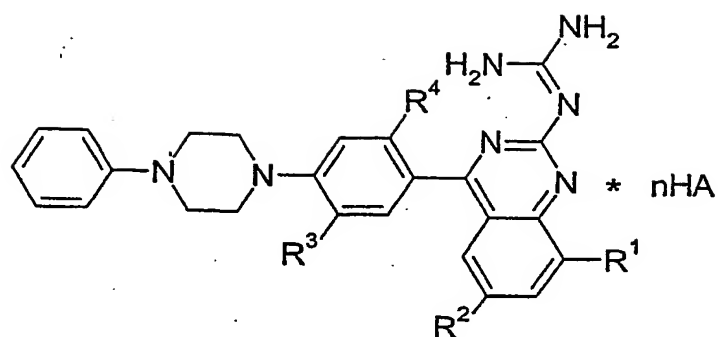
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
(369)	H	Cl	H	H	pTsOH
(370)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
(371)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
(372)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
(373)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
(374)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH

- 41 -

	(375)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(376)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(377)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(378)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
5	(379)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(380)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(381)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(382)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(383)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
10	(384)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(385)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(386)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(387)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(388)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
15	(389)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(390)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(391)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(392)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(393)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
20	(394)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(395)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(396)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(397)	H	Cl	H	OH	HCl
	(398)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
25	(399)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(400)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(401)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(402)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(403)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
30	(404)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 405 – 440:

5



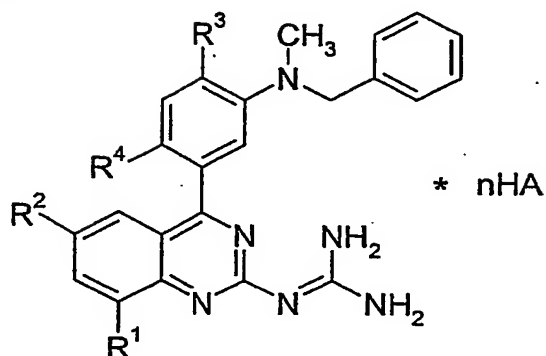
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
10	(405)	H	Cl	H	H	3 HCl	F.p. 240°C
	(406)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl	
	(407)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl	
	(408)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl	
15	(409)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl	
	(410)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH	
	(411)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH	
	(412)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(413)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH	
20	(414)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(415)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(416)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(417)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
	(418)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl	
25	(419)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(420)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(421)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(422)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(423)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
30	(424)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(425)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl	
	(426)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
	(427)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
	(428)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
35	(429)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	
	(430)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl	

	(431)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(432)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(433)	H	Cl	H	OH	HCl
	(434)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
5	(435)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(436)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(437)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(438)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(439)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
10	(440)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 441 – 476:

15

20



25

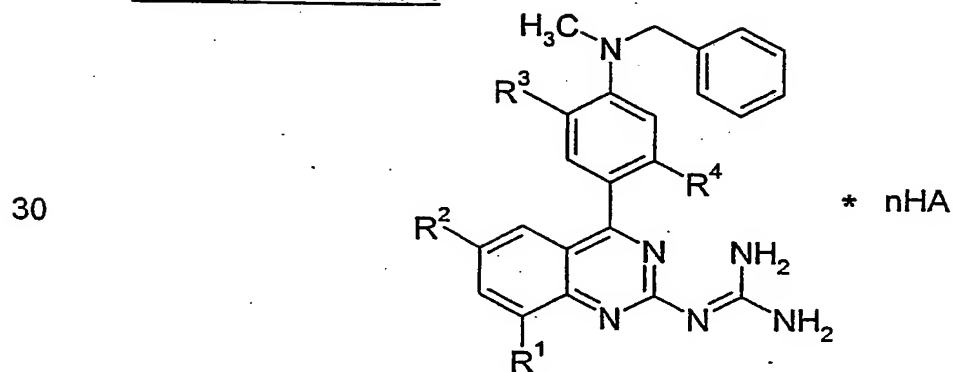
30

35

		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
	(441)	H	Cl	H	H	pTsOH
	(442)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(443)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(444)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(445)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(446)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(447)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(448)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(449)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(450)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(451)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(452)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(453)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl

5	(454)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(455)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(456)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(457)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(458)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(459)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(460)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(461)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
10	(462)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(463)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(464)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(465)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(466)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(467)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
15	(468)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(469)	H	Cl	H	OH	HCl
	(470)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(471)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
20	(472)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(473)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(474)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(475)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(476)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

25 Beispiele 477 – 512:



35

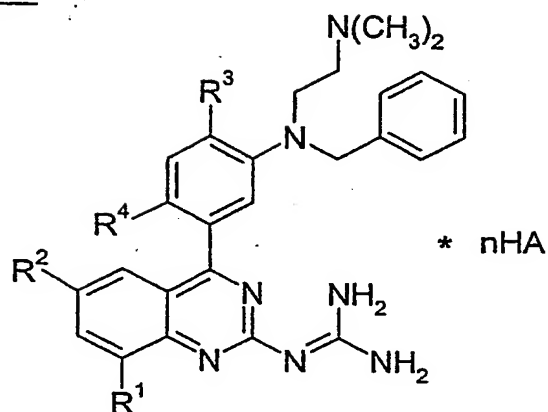
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
(477)	H	Cl	H	H	HCl	F.p. 170°C

	(478)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(479)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(480)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(481)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
5	(482)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(483)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(484)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(485)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(486)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
10	(487)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(488)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(489)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(490)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(491)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
15	(492)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(493)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(494)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(495)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(496)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
20	(497)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(498)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(499)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(500)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(501)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
25	(502)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(503)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(504)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(505)	H	Cl	H	OH	HCl
	(506)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
30	(507)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(508)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(509)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(510)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(511)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
35	(512)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 513 – 548:

5

10



15

20

25

30

35

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA	
	(513)	H	Cl	H	H	2 HCl
	(514)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
	(515)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
	(516)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
	(517)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
	(518)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(519)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
	(520)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
	(521)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
	(522)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(523)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(524)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(525)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(526)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(527)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(528)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(529)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(530)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(531)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(532)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(533)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(534)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(535)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(536)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl



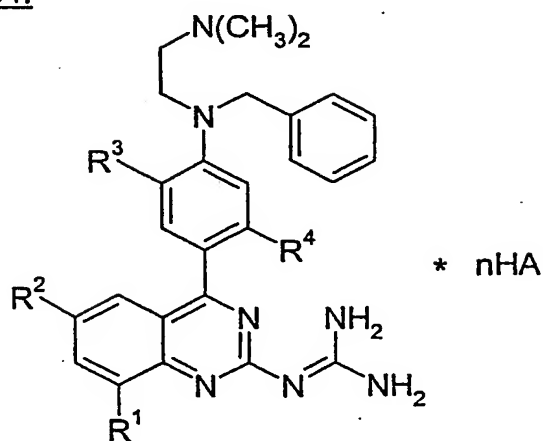
- 47 -

	(537)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(538)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(539)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(540)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
5	(541)	H	Cl	H	OH	HCl
	(542)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(543)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(544)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(545)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
10	(546)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
	(547)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(548)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

Beispiele 549 – 584:

15

20



25

30

35

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	nHA
(549)	H	Cl	H	H	pTsOH
(550)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	H	HCl
(551)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	HCl
(552)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	HCl
(553)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	H	HCl
(554)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	H	pTsOH
(555)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	pTsOH
(556)	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	HCl
(557)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	pTsOH
(558)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl

	(559)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(560)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(561)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
	(562)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	HCl
5	(563)	H	Cl	H	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(564)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(565)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(566)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(567)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
10	(568)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(569)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	HCl
	(570)	H	Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(571)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(572)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
15	(573)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(574)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(575)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(576)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl
	(577)	H	Cl	H	OH	HCl
20	(578)	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(579)	H	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH	HCl
	(580)	H	Cl	OCH <sub>3</sub>	OH	HCl
	(581)	H	Cl	NO <sub>2</sub>	OH	HCl
	(582)	H	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	HCl
25	(583)	H	Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	HCl
	(584)	H	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	HCl

### 30 Pharmakologische Tests

Im folgenden ist die Methodik dargestellt, die zur Charakterisierung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren verwendet wird.

35 Die Verbindungen der Formel I werden in bezug auf ihre Selektivität gegenüber den Isoformen NHE-1 bis NHE-3 charakterisiert. Die drei Isofor-

men werden in Maus-Fibroblastenzelllinien stabil exprimiert. Die Hemmwirkung der Verbindungen wird durch Bestimmung der EIPA-empfindlichen  $^{22}\text{Na}^+$ -Aufnahme in die Zellen nach intrazellulärer Acidose beurteilt.

## 5 Material und Methoden

### LAP1-Zelllinien, die die unterschiedlichen NHE-Isoformen exprimieren

Die LAP1-Zelllinien, die die Isoformen NHE-1, -2 und -3 exprimieren (eine Maus-Fibroblastenzelllinie), wurden von Prof. J. Pouyssegur (Nice, Frankreich) erhalten. Die Transfektionen werden nach dem Verfahren von Franchi et al. (1986) durchgeführt. Die Zellen werden in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (DMEM) mit 10% inaktiviertem fötalem Kälberserum (FKS) kultiviert. Zur Selektion der NHE-exprimierenden Zellen wird das sogenannte "Säureabtötungsverfahren" von Sardet et al. (1989) verwendet. Die Zellen werden zuerst 30 Minuten in einem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -haltigen bicarbonat- und natriumfreien Puffer inkubiert. Danach wird das extrazelluläre  $\text{NH}_4\text{Cl}$  durch Waschen mit einem bicarbonat-,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ - und natriumfreien Puffer entfernt. Im Anschluß daran werden die Zellen in einem bicarbonatfreien,  $\text{NaCl}$ -haltigen Puffer inkubiert. Nur diejenigen Zellen, die NHE funktionell exprimieren, können in der intrazellulären Ansäuerung, der sie ausgesetzt werden, überleben.

### Charakterisierung von NHE-Hemmstoffen in bezug auf ihre Isoformselektivität

Mit den obengenannten Maus-Fibroblastenzelllinien, die die Isoformen NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimieren, werden Verbindungen nach der von Counillon et al. (1993) und Scholz et al. (1995) beschriebenen Vorgehensweise auf Selektivität gegenüber den Isoformen geprüft. Die Zellen werden intrazellulär nach dem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Prepulse-Verfahren und anschließend durch Inkubation in einem bicarbonatfreien  $^{22}\text{Na}^+$ -haltigen Puffer angesäuert. Aufgrund der intrazellulären Ansäuerung wird NHE aktiviert und Natrium wird in die Zellen aufgenommen. Die Auswirkung der Prüfverbindung wird als Hemmung der EIPA (Ethyl-isopropylamilorid)-empfindlichen  $^{22}\text{Na}^+$ -Aufnahme ausgedrückt.

Die Zellen, die NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimierten, werden in einer Dichte von  $5-7,5 \times 10^4$  Zellen/Näpfchen in Mikrotiterplatten mit 24 Näpfchen ausgesät und 24 bis 48 Stunden bis zur Konfluenz gezüchtet. Das Medium wird abgesaugt und die Zellen werden 60 Minuten bei 37° C im  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Puffer (50 mM  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 70 mM Cholinchlorid, 15 mM MOPS, pH 7,0) inkubiert. Anschließend wird der Puffer entfernt und die Zellen werden rasch zweimal mit dem Cholinchlorid-Waschpuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 7,4) überschichtet und abgesaugt. Im Anschluß daran werden die Zellen mit dem Cholinchlorid-Beladungspuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1mM  $\text{MgCl}_2$ , 2mM  $\text{CaCl}_2$ , pH 7,4,  $^{22}\text{Na}^+$  (0,925 kBq/100 ml Beladungspuffer)) überschichtet und darin für 6 Minuten inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird der Inkubationspuffer abgesaugt. Zwecks Entfernung extrazellulärer Radioaktivität werden die Zellen viermal rasch mit eiskalter phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen. Danach werden die Zellen durch Zusatz von 0,3 ml 0,1 N NaOH pro Näpfchen solubilisiert. Die zellfragmenthaltigen Lösungen werden in Szintillationsröhrchen überführt. Jedes Näpfchen wird noch zweimal mit 0,3 ml 0,1 N NaOH gewaschen und die Waschlösungen werden ebenfalls in die entsprechenden Szintillationsröhrchen gegeben. Die das Zellysat enthaltenden Röhrchen werden mit Szintillationscocktail versetzt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität wird durch Bestimmung der  $\beta$ -Strahlung bestimmt.

25

**Literatur:**

- Counillon et al. (1993) Mol. Pharmacol. 44: 1041-1045  
Franchi et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 9388-9392  
Sardet et al. (1989) Cell 56: 271-280  
30 Scholz et al. (1995) Cardiovasc. Res. 29: 260-268

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

35

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel B: Suppositorien**

10 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel C: Lösung**

15 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20

#### **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

25

#### **Beispiel E: Tabletten**

30 Ein Gemisch von 1 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

#### **Beispiel F: Dragees**

35

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5      **Beispiel G: Kapseln**

2 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10     **Beispiel H: Ampullen**

15     Eine Lösung von 1 kg NHE-3-Inhibitor der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält  
10 mg Wirkstoff.

20

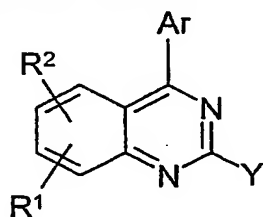
25

30

35

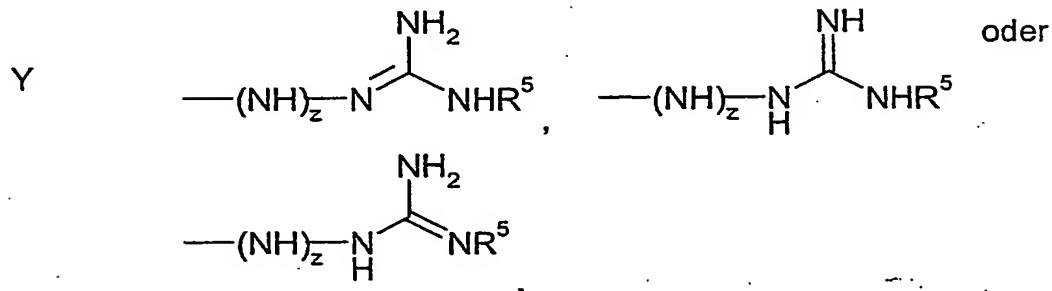
## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

Ar durch X substituiertes Phenyl oder Naphthyl, das zusätzlich durch R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> substituiert ist,

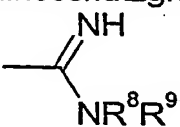


X H, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder einen gesättigten 5-7 gliedrigen Ring mit zwei N-Atomen,

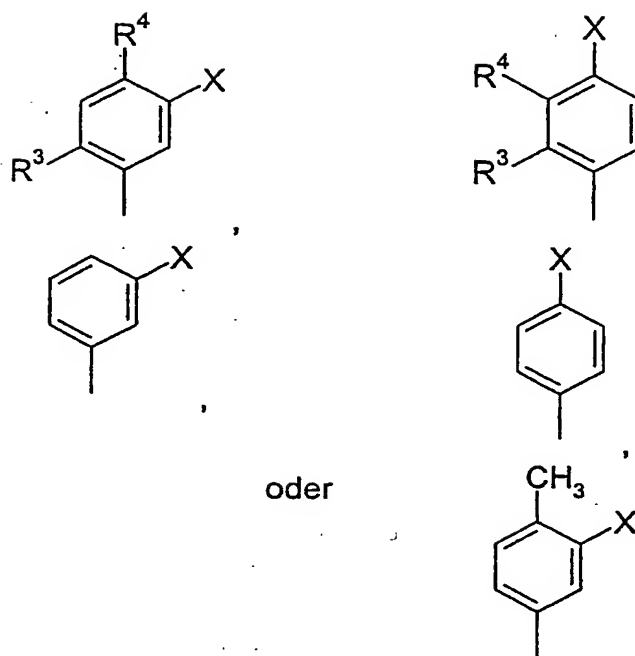
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, CF<sub>3</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-CO-A, NH-CO-Ph, SA, SO-A, SO<sub>2</sub>-A, SO<sub>2</sub>-Ph, CN, OCF<sub>3</sub>, CO-A, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>A, CO-NH<sub>2</sub>, CO-NHA, CO-NA<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHA, SO<sub>2</sub>NA<sub>2</sub> oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I

- 5  $R^5$  H, A, OH,  $NO_2$ , unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal,  $CF_3$  substituiertes Phenyl, eine Aminoschutzgruppe oder
- 
 bedeutet,
- 10  $R^6, R^7$  jeweils unabhängig voneinander H, A, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder  $CF_3$  substituiertes Phenyl, Benzyl, eine Aminoschutzgruppe oder  $-(CH_2)_nNR^{10}R^{11}$ ,
- 15  $R^8, R^9$  jeweils unabhängig voneinander H oder A,
- $R^{10}, R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander H, A, unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal oder  $CF_3$  substituiertes Phenyl, Benzyl oder eine Aminoschutzgruppe,
- 20 z 0 oder 1  
und  
n 2, 3 oder 4
- 25 bedeutet,  
sowie deren Salze, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate,
- 30 mit der Maßgabe, daß Verbindungen der Formel I, worin X die Bedeutung H und gleichzeitig z die Bedeutung 0 aufweist, ausgenommen sind.
- 35 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Ar eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

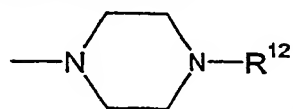




worin  $R^3$ ,  $R^4$  und  $X$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet dass mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  eine der folgenden Bedeutungen aufweist: Hal, A, OH,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ ,  $NH-CO-A$ ,  $NH-CO-Ph$ , SA,  $SO-A$ ,  $SO_2-A$ ,  $SO_2-Ph$ , CN,  $OCF_3$ ,  $CO-A$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2A$ ,  $CO-NH_2$ ,  $CO-NHA$ ,  $CO-NA_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2NA_2$  oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch A, OA, Hal,  $CF_3$  substituiertes Phenyl.
4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  H, A, OH  $NO_2$  oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.
5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^6$  und  $R^7$  gleichzeitig H, unabhängig voneinander H, A, Benzyl oder  $-(CH_2)_nNA_2$  bedeutet.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^8$  und  $R^9$  H oder Methyl bedeutet.
- 5 7. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{10}$  und  $R^{11}$  H, A, Benzyl oder Phenyl bedeutet.
- 10 8. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X  $NR^6R^7$ , einen 5 bis 7 gliedrigen Ring mit 2 N-Atomen oder den folgenden Rest :



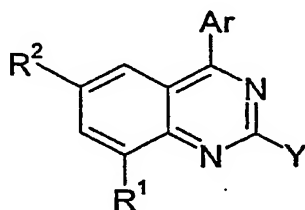
15

bedeutet,

worin  $R^{12}$  H, A, Ph, Benzyl oder eine Aminoschutzgruppe bedeutet.

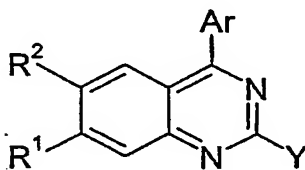
9. Verbindungen der Formeln IA, IB und IC:

20



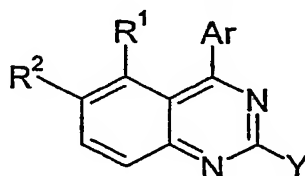
IA

25



IB

30



IC

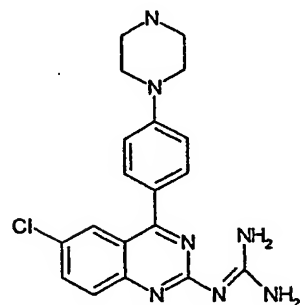
35

worin  $R^1$ ,  $R^2$ , Het und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

10. Verbindungen der Formel IA, IB und IC nach Anspruch 9, worin R<sup>2</sup> die Bedeutung Cl aufweist.

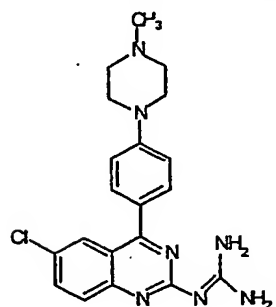
11. Verbindungen der Formeln I1 bis I10 sowie deren Salze und Solvate:

5



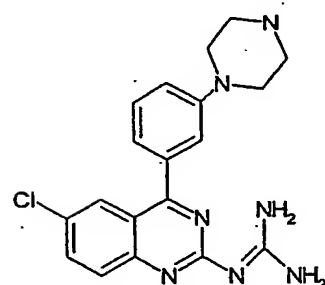
I1

10



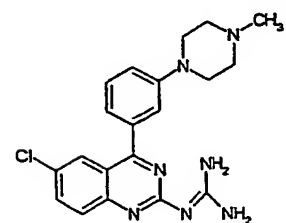
I2

15



I3

20



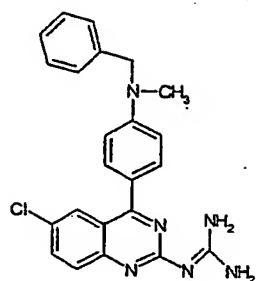
I4

25

30

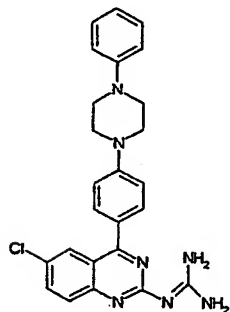
35

5



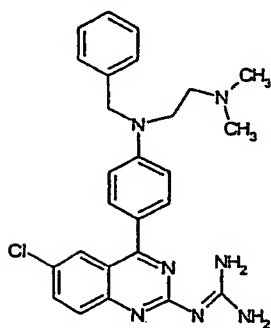
15

10



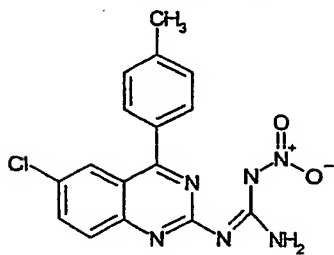
16

15



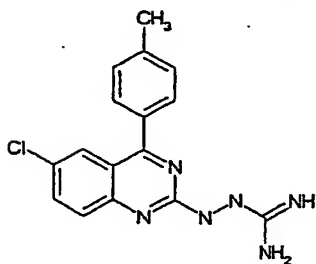
17

20



18

25

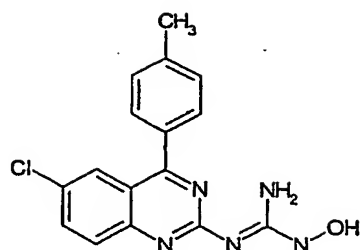


19

30

35

I10



5

10

15

20

25

30

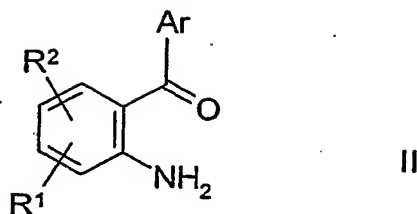
35

12. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche sowie deren Salze und/oder Solvate als NHE 3-Inhibitoren.
13. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Anwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Hypertonie, von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzuständen.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

- 5 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.
- 10 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akutem oder chronischen Nierenerkrankungen.
- 15 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von bakteriellen und parasitären Krankheiten.
- 20 20. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt mindestens eines NHE-3-Inhibitors nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.
- 25 21. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 30 22. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
- 35

Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die durch eine verstärkte NHE-Aktivität verursacht werden und/oder durch eine Verringerung der NHE-Aktivität beeinflußt werden können.

- 5        23. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten oder Zuständen, die durch erhöhte Aufnahme von Natriumionen und Wasser in Zellen von mit Sauerstoff unterversorgten Organen verursacht werden.
- 10
24. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15
25. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate
- 20
- und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 25
26. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 als Arzneimittelwirkstoffe.
27. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder
- 30
- (a)
- Verbindungen der Formel II
- 35



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit 1-Cyanguanidin oder einem entsprechend N-alkylierten oder N-arylierten 1-Cyanguanidin der Formel NC-Y umgesetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und z 0 bedeutet.

(b)

anstatt einer Verbindung der Formel NC-Y eine Verbindung der Formel III

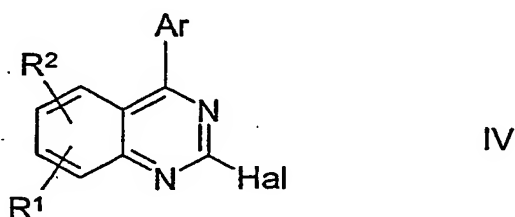


worin X -S-Alkyl, -S-Aryl, -O-Alkyl oder -OAryl bedeutet und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist, wobei z 0 bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II umgesetzt

oder

(c)

Verbindungen der Formel IV



worin Ar, Hal,  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

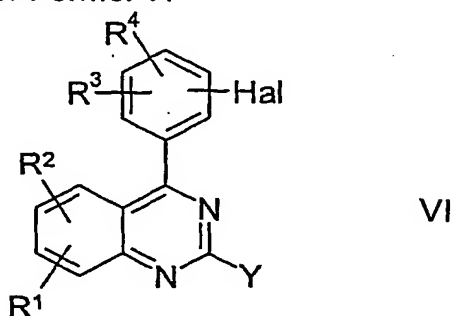


mit einer Verbindung der Formel HY umgesetzt, worin Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

(d)

Verbindungen der Formel VI



Palladium-katalysiert mit den entsprechenden Stickstoffbasen amidiert,

und gegebenenfalls im Anschluß an die Schritte (a), (b), (c) oder (d) eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze oder Solvate umwandelt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13530

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/517 C07D239/84

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 79186 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 25 October 2001 (2001-10-25) the whole document	1-27
P,X	WO 02 20496 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 14 March 2002 (2002-03-14) cited in the application the whole document	1-27



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2003

Date of mailing of the international search report

11/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/13530

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see annex sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-27 (all in part)

4-aryl quinazolines of general Formula I according to the present Claim 1, in which  $z = 0$  and

X stands for the group NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> or a saturated 5-7-membered ring having two N atoms and linked via a nitrogen atom, method for producing the same, its use for producing a medicament, and pharmaceutical preparations, medicaments and kits containing the same;

2. Claims: 1-10, 12-27 (all in part)

4-aryl quinazolines of general Formula I according to the present Claim 1, in which  $z = 0$  and

X stands for a saturated 5-7-membered ring having two N atoms and linked via a carbon atom, method for producing the same, its use for producing a medicament, and pharmaceutical preparations, medicaments and kits containing the same;

3. Claims: 1-27 (all in part)

4-aryl quinazolines of general Formula I according to the present Claim 1, in which  $z = 1$ ,

method for producing the same, its use for producing a medicament, and pharmaceutical preparations, medicaments and kits containing the same;

4. Claims: 11-27 (all in part)

the 4-aryl quinazoline of general Formula I8 according to the present Claim 11, in which  $z = 0$ ,

X stands for H and R<sub>5</sub> for -NO<sub>2</sub>, method for producing the same, its use for producing a medicament, and pharmaceutical preparations, medicaments and kits containing the same;

5. Claims: 11-27 (all in part)

the 4-aryl quinazoline of general Formula I10 according to the present Claim 11, in which  $z = 0$ ,

X stands for H and R<sub>5</sub> for -OH, method for producing the same, its use for producing a medicament, and pharmaceutical preparations, medicaments and kits containing the same.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0179186 6 A		NONE	
WO 0220496 6 A		NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/517 C07D239/84

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 79186 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) das ganze Dokument	1-27
P, X	WO 02 20496 A (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 14. März 2002 (2002-03-14) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-27



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. April 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-27 (alle teilweise)

z für 0 4-Arylchinazoline der allgemeinen Formel I gemäß vorliegendem Anspruch 1 in denen und X für die Gruppe NR6R7 oder für einen über ein Stickstoffatom gebundenen, gesättigten 5-7 gliedrigen Ring mit zwei N-Atomen steht, Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, Arzneimittel und Kits;

## 2. Ansprüche: 1-10, 12-27 (alle teilweise)

z für 0 4-Arylchinazoline der allgemeinen Formel I gemäß vorliegendem Anspruch 1 in denen und X für einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen, gesättigten 5-7 gliedrigen Ring mit zwei N-Atomen steht, Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, Arzneimittel und Kits;

## 3. Ansprüche: 1-27 (alle teilweise)

z für 1 4-Arylchinazoline der allgemeinen Formel I gemäß vorliegendem Anspruch 1 in denen steht, Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, Arzneimittel und Kits;

## 4. Ansprüche: 11-27 (alle teilweise)

z für 0, Das 4-Arylchinazolin der Formel I8 gemäß vorliegendem Anspruch 11 in dem X für H und R5 für -NO2 steht, Verfahren zu dessen Herstellung, dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels und dieses enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, Arzneimittel und Kits;

## 5. Ansprüche: 11-27 (alle teilweise)

z für 0, Das 4-Arylchinazolin der Formel I10 gemäß vorliegendem Anspruch 11 in dem X für H und R5 für -OH steht, Verfahren zu dessen Herstellung, dessen Verwendung zur Herstellung eines



WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Arzneimittels und dieses enthaltende pharmazeutische  
Zubereitungen, Arzneimittel und Kits;

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13530

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0179186 6 A		KEINE	
WO 0220496 6 A		KEINE	

App. No. 10/807,781  
 Filed: March 24, 2004  
 Inventor: HOFMEISTER, et al.  
 Docket No. DEAV2003/0025 US NP  
**PRIOR ART**

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)